

ВІДГУК

**офіційного опонента, доктора медичних наук,
 професора Кулика Любомира Володимировича, професора кафедри хірургії
 №2 на дисертацію Кравченка Віталія Івановича на тему
 «ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АНЕВРИЗМ ДУГИ АОРТИ»,
 яка подана до спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01 при ДУ «Національний
 інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»
 на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю
 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.**

Ступінь актуальності обраної теми.

Аневризма аорти може бути ізольованою патологією і обмежуватися лише дугою, але значно частіше поєднується з аневризмою висхідної чи низхідної аорти. Таку природу захворювання підтверджує клінічний матеріал дисертанта, в якому на протязі 23 років дослідження ізольована аневризма дуги зустрілася лише у 34 хворих, тоді як вся клінічна група налічувала понад 400 осіб.

Хоча ізольована аневризма дуги тривало не супроводжується клінічними проявами, проте анатомічний зв'язок дуги з артеріями голови загрожує життєво загрозливими проявами з боку ЦНС і серцево-судинними ускладненнями. Лише одна анатомічна локалізація аневризми в дузі аорти становить виклик для кардіохірурга.

Незмірно складнішою в плані клінічних проявів, перебігу, ускладнень, безпосередніх і віддалених загроз і особливо технічного виконання операції є ситуація, коли аневризма дуги виникає внаслідок розповсюдження ураження з висхідної чи низхідної аорти. У переважній більшості це трапляється на ґрунті гострого чи хронічного розшарування аорти. Саме ця група, вірніше 1 і 2 група хворих в матеріалі автора, оперованих у різний час і різними хірургами, стала основним предметом дослідження.

Питання діагностики гострих та й хронічних розшаровуючих аневризм присвячена незліченна кількість наукових праць, статей, довідок, фундаментальних монографій. Натомість діагностика і особливо хірургічне лікування саме аневризм дуги аорти в контексті як ізольованої патології, і особливо як компонента гострого чи хронічного розшарування перебувало до недавно

певним чином у тіні.

Зокрема, хірургічна тактики при лікуванні гострого розшарування аорти типу А, полягала в переважній більшості випадків лише у супракоронарному протезуванні висхідної аорти. Такий консерватизм хірургічної тактики при гострому розшаруванні аорти типу А переслідувала цілком виправдану і зрозумілу мету – обмежити операцію лише висхідною аортокою і вже цим зменшити травматизм, тривалість операції з метою виживання хворого. Сама ж операція супракоронарного протезування отримала визначення «розрив орієнтованої операції», суть якої полягала в видаленні розриву інтими, який переважно знаходився в висхідній аорті. При цьому розриви в дузі аорти, з якими все ж зустрічалися, переважно закривали на прокладках, уникаючи протезування всієї дуги аорти. Саме так поступив і автор у 1,4% пацієнтів (стор.231), небезпідставно прагнучі уникнути повної заміни дуги у частині хворих.

Публікації відомих експертів з інтервалом їх виступів протягом 20 років мало чим відрізнялися в питанні що робити з дугою при гострому розшаруванні типу А. Виняток становили публікації з Азійських країн, зокрема з Японії, які ще в середині 80-х років минулого століття відстоювали більш агресивний підхід в лікуванні гострого розшарування типу А і пропагували протезувати не лише висхідну аорту, але й дугу. Проте ентузіазм японців зустрівся зі скепсисом провідних хірургів Європи.

Таку стриманість стосовно обсягу операції при гострому розшаруванні аорти типу А можна пояснити фактом, що ці операції переважно припадають на нічний час, і часто виконуються черговими кардіохірургами, а не спеціалізованими бригадами.

Сучасний етап хірургії дуги аорти характеризує дедалі більше поширення гібридного підходу, який поєднує «відкриту» операцію переключення її гілок – debranching - з одночасною або відтермінованою анте- чи ретроградною імплантацією стент-графтів – TEVAR. Підтверджена ефективність і менша травматичність за рахунок скорочення тривалості штучного кровообігу дала змогу одному з відомих апологетів методу Jakub H. проголосити, що невдовзі

ендоваскулярний підхід повністю перебере на себе роль «відкритої» операції на грудній аорті. Протилежної думки дотримується Bachet J. – визнаний експерт у цій галузі, який, не заперечуючи перспективності гібридного підходу, вважає «відкриту» операцію кращою за ендопротезування.

Дискусія, що триває до сьогодні, супроводжується накопиченням аргументів на користь як одного, так і іншого методів. У нещодавньому мета-аналізі 15 досліджень із загальною кількістю 1279 пацієнтів, яким застосували гібридний підхід, виявлено загальну летальність 13 %, інсульт у 4,8 %, ураження спинного мозку у 3,5 % пацієнтів, щоправда при облітерації несправжнього каналу при розшаруванні аорти практично у всіх хворих. У найновішому Консенсусі експертів Європейських асоціацій кардіоторакальних і судинних хірургів від 2019 року практично при всіх патологіях дуги віддають перевагу гібридному підходу у вигляді класичного або «замороженого» elephant trunk (FET). Натомість ентузіасти традиційної «відкритої» операції ілюструють досягнутий ними прогрес зменшенням операційної летальності з 15–25 % до 0,8–7,3 %, щоправда в межах спеціалізованих центрів.

Усі перелічені міркування і зазначені проблеми свідчать про незаперечну актуальність дослідження, а також обумовлюють вибір теми дослідження, мету та завдання.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Достовірність і обґрунтованість наукових положень, наведених у дисертації, насамперед визначається репрезентативною групою дослідження – 419 випадків, що є порівняльним за кількістю з провідними, кардіохірургічними клініками. Автор використав порівняльний аналіз, для чого пацієнтів було розподілено на групи та підгрупи залежно від хронологічного періоду виконання операцій.

Для оцінки ефективності різних підходів до лікування було проведено порівняння результатів різних операцій на дузі аорти у різні періоди – з 1995 по 2012 рр. (n=157) та з 2013 по 2019 рр. включно (n=262). Такий поділ є традиційним і науково коректним, оскільки відображає закономірну еволюцію підходів самого

автора та усієї клініки в діагностиці та лікуванні на тлі змін і досягнень у світі, а також вигідно віддзеркалює ті зміни та новації, які впровадив автор. Зауважимо, що основним методом протекції мозку в обидвох хронологічних періодах була ретроградна церебральна перфузія, висока ефективність якої підтверджується надзвичайно низьким рівнем післяопераційних мозкових ускладнень – в 1 групі помер лише один хворий, а в 2 групі - 5. Щоправда серед пацієнтів 1 групи автор почав використовувати антеградну церебральну перфузію і прагне індивідуалізувати вибір методу церебропротекції при операціях на дузі аорти. При цьому автор вочевидь покладається на передбачувану протягом хірургічних маніпуляцій тривалість аноксії мозку.

Достовірність наукових положень підтверджується повним арсеналом хірургічних втручань на дузі аорти і на висхідній аорті – клапано-зберігаючі операції – David, Yacub, Wolfe, супракоронарне протезування, протезування півдуги; протезуванням АК, операція Бентала; протезування дуги острівцевою технікою, протезом з розгалуженнями, FET. Такий великий арсенал втручання неминуче підвищує рівень довіри і зменшує відсоток можливих похибок в трактуванні ваги кожної з хірургічних технік.

Достовірність та об'єктивність основних наукових положень дисертації забезпечується використанням сучасних високоспеціалізованих методів дослідження, коректною інтерпретацією результатів використаних методів статистичної обробки. Статистична обробка результатів дослідження проведено з застосуванням сучасних статистичних програм.

Практичним підсумком проведеного дослідження є впровадження у клінічну практику алгоритму діагностики й тактики хірургічного лікування хворих з аневризмою дуги аорти, що дозволило поліпшити результати хірургічного лікування, зокрема знизити рівень госпітальної летальності з 17,2 % до 5,35 %, та зменшити кількість ускладнень післяопераційного періоду, зокрема серцевої і поліорганної недостатності

Практичні рекомендації походять з матеріалу авторів, проте дещо грішать надмірною теоретизацією. При цьому один з основних практичних аспектів роботи

– використання ретроградної церебральної перфузії, ефективність якої автор з успіхом довів, не вказаний взагалі.

Висновки дисертації сформульовані на підставі положень, висвітлених в дисертації і мають важливе наукове та практичне значення, хоча дещо позбавлені конкретики і занадто теоретизовані. Обґрунтованість наукових положень, висновків та практичних рекомендацій додатково підкріплена аналізом та теоретичним узагальненням широкого переліку вітчизняних та зарубіжних наукових робіт.

Новизна наукових положень.

Автор, хірург за спеціальністю, не обмежився суто технічними питаннями виконання складної операції на дузі аорти, а розробив і представив етіопатогенетичну модель розвитку АВА, співставляючи результати морфологічного дослідження видаленої стінки аорти та даних анамнезу, що дозволило провести етіологічну ідентифікацію у кожного хворого з АА.

Автором доведено, що при розшаруванні аневризми аорти відбувається активація та проліферація ендотеліоцитів, яка завершується процесами неоваскуляризації, а недостатня деградація позаклітинного матриксу та його накопичення є основною причиною прогресування фіброзу та ремоделювання аорти з розвитком ускладнень захворювання. Уточнена роль профібротичних цитокінів у розвитку розшарувань АА, їх залежність від тяжкості ускладнення та рівнями TGF- β 1. Встановлено зв'язок активації прозапального цитокіну IL-18 і протизапального цитокіну IL-10 з факторами ризику розвитку ускладнень АА.

Дисертантом визначено показники інформативності інструментальних діагностичних методів за критеріями точності, чутливості, специфічності. Отримані показники є підставою для обов'язкового застосування ЕхоКГ та Кт-ангіографії аорти для діагностики розшаруванням висхідної і дуги аорти.

Доведено, що комплекс лікувально-профілактичних заходів, застосований протягом оперативного втручання - індивідуалізований вибір анте-чи ретроцеребральної перфузії + анте- чи ретроградна фармакохолодова кардіоплегія Кустодіолом + введення пропофолу забезпечує надійний захист головного мозку,

міокарда і вісцеральних органів.

Автор слушно вважає, що вибір метода клапанозберігаючої реконструкції кореня і тубулярної частини висхідної аорти ґрунтуються на морфології стулок АК і діаметрі його фіброзного кільця. Автор розробив окремі доповнення щодо методу корекції аортальної недостатності. За відсутності змін анатомії кореня аорти і стулок АК, але вираженій дилатації фіброзного кільця і синусів Вальсальви доцільне на думку автора операція супракоронарного ремоделювання кореня аорти з ремоделюванням комісур АК.

Автор сформулював показання до операції «elephant trunk» для наступних клінічних ситуацій: тотальне ураження висхідного, дуги й низхідного відділу аорти; пенетруюча виразка дуги аорти, ізольована аневризма дуги аорти, гостра або хронічна розшаровуюча аневризми аорти типу А, таким чином повторюючи рекомендацію LZ. Sun, що FET правдоподібно має стати стандартом лікування гострого розшарування аорти типу А.

Автор довів ефективність та безпечності гіbridного методу операції при аневризмі дуги аорти, який не потребує ШК і може стати альтернативою «відкритим» операціям у хворих високого ризику. Операція переключення гілок аорти –дебранчінг- у хворих з розшаруванням аорти чи справжньою аневризмою грудної аорти виглядає доволі безпечним методом підготовки до завершального ендоваскулярного етапу лікування.

Відповідність дисертації встановленим вимогам та отримання академічної добросесності.

Дисертація Кравченка Віталія Івановича на тему «Проблеми хіургічного лікування аневризм дуги аорти» є завершеним самостійним науковим дослідженням дисертанта. За актуальністю, науковою новизною, теоретичним і практичним значенням робота є фундаментальною науковою працею і відповідає вимогам, встановленим ДАК МОН України до докторських дисертацій. Дисертаційна робота відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хіургія.

Повнота викладу матеріалів дисертації в наукових публікаціях, зарахованих за темою дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи викладені у 24 статтях, вміщених у фахових виданнях, серед яких 11 – у наукових виданнях, які індексуються у Scopus, 1 – у Web of Science та 13 – у виданнях, включених до переліку наукових фахових видань України, затвердженого МОН України. Отримано 6 деклараційні патенти на корисну модель (Україна), безпосередньо пов'язані з темою дисертації.

Основні матеріали й положення дисертаційної роботи викладені та обговорені на перелічених наукових заходах:

XIV Національний конгрес кардіологів України, 18-20 вересня, Київ, 2013; XIX Національний конгрес кардіологів України, Київ, 2018; XXIV Всеукраїнський з'їзд кардіохірургів, Україна, Київ, 2018; 3th and 6th International Meeting on Aortic Diseases, Liege, Belgium, 2012 , 2018; 28th Annual Congress of the World Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons, Ljubljana, Slovenia, 2018; 66th International Congress of the European Society for CardioVascular & Endovascular Surgery, Thessaloniki, Greece, 2017; 9th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge 2012; 11th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge Society for Cardiovascular Surgery, Budva, Montenegro, 2015; 13th Annual Meeting of the Euro-Asian Bridge Society for Cardiovascular Surgery, Iassi, Romania, 2017; 25th WSCTS, Edinburgh, Scotland, 2015; The 62 International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery ESCVS, Regensburg, Germany, 2013; 29th Congress of the World Society of Cardiovascular and Thoracic Surgeons (WSCTS 2019), Sofia, Bulgaria, 2019; 63rd International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery 2014, Nice, France; The 65nd International Congress of the European Society of Cardiovascular and Endovascular Surgery 2016, Belgrade, Serbia; 13th International Update in Cardiology and Cardiovascular Surgery (UCCVS) Congress 2017, Izmir Turkey; The 69th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (ESCVS); 2021, Padua Italy; The 68th International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery (ESCVS); 2019, Groningen, the Netherlands; 16th European Congress on Extracorporeal Circulation Technology, 2015, Krakow, Poland.

Зауваження та дискусійні питання стосовно положень докторської дисертації.

Дисертаційна робота написана за класичною схемою, виконана на належному методичному рівні, побудована та оформлена згідно чинних рекомендацій, відповідно до наказу МОН України №40 від 12.01.2017р. і складається з усіх необхідних розділів.

Отримані висновки відповідають поставленим завданням; використані сучасні методики дослідження забезпечують достовірність отриманих результатів. Оформлення та структура дисертації й автореферату відповідають основним встановленим вимогам. У тексті дисертації допущені окремі повтори, неясно сформульовані речення, невизначені терміни на зразок – тотальне ураження всіх відділів аорти; подекуди порушена послідовність викладу, наведена лише процентне співвідношення якогось процесу, явища чи групи хворих без вказування абсолютних значень, вживаються невіправдані неологізми - редирекція, браншована техніка тощо. Помітно, що з огляду на великий обсяг матеріалу, його структуризація викликала в автора певні труднощі. Проте перелічені зауваження не знижують загального доброго враження від великого матеріалу і виконаних складних хірургічних втручань Принципових зауважень до дисертації та автореферату немає.

Запитання для дискусії:

1. Ви детально описуєте класичні класифікації розшарування аорти, згадуєте поняття «гострого аортального синдрому», зокрема у зв'язку з інtramулярною гематомою, проте помінули увагою новітню класифікацію Penn, яку численні дослідники вважають, як таку, що найповніше враховує одночасно як гемодинамічний стан хворого, так і властиві гострому розшаруванню патофізіологічні феномени. Чому не використовуєте?

Ще одне запитання стосовно новітніх класифікацій – чому не згадуєте класифікацію ТЕМ, яка включає новий морфологічний тип розшарування ні А, ні В, який Ви використовуєте в своєму матеріалі?

2. Яким чином серед 359 хворих з гострим! розшаруванням аорти гідроперикард присутній лише у 25,8% (стр.131), а тампонада серця ще рідше – 12,2%, при цьому більшість хворих Ви відносите до 3 функціонального класу за NYHA? До того ж лише 7 хворих через нестабільність клінічного стану оперовані лише на підставі ЕхоКГ, а решті можна було виконати КТ-ангіографію, а до 2013 року ще й часохлонну аортографію?

3. Досвід Київського інституту використання ретроградної церебральної перфузії є чималім і особливо цікавим в сенсі мінімальної кількості мозкових ускладнень, а використання РЦП вочевидь пов'язане з преференцією ведучого свого часу хірурга проф. Л.Л. Ситара. Як Ви пояснюєте мінімальні, ускладнення з боку ЦНС при цих операціях у 2-х з 1 групи і 12 з 2 групи, причому вони вочевидь були транзиторними у 1 з 1 групи і 7 з 2 групи? Чи відрізнялася методика проведення ретроградної церебральної перфузії в 1 і 2 групі і яка була її тривалість? На чому базується Ваше використання методу антеградної церебральної перфузії в окремих випадках?

4. Якою повинна і якою була тактика при в новітній групі розшарування ні А, ні В у Ваших хворих?

5. Згідно Ваших даних (стор. 216) більшість хворих переведена з інших стаціонарів, куди поступала з підозрою на гострий коронарний синдром чи ТЕЛА. Частина з них неодмінно мусила отримувати антитромботичні препарати, причому не лише плавікс, але й брилінту. Чи доводилось у зв'язку з цим Вам відтерміновувати виконання операції?

6. У 8 хворих був синдром малперфузії, зокрема у 2 –х – малперфузія ЦНС. Що це означає – інсульт? кома?

7. Чому переважним місцем артеріальної канюляції була стегнова артерія?

Висновок про відповідність дисертації вимогам до наукового ступеня доктора медичних наук.

Таким чином, дисертація Кравченка Віталія Івановича на тему «ПРОБЛЕМИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АНЕВРИЗМ ДУГИ АОРТИ» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук є завершеною кваліфікаційною

науковою працею, у якій отримано наукові результати, що забезпечують розв'язання важливої прикладної проблеми у галузі серцево-судинної хірургії – покращення хірургічного лікування аневризм аорти. Зміст дисертації відповідає спеціальності 14.01.04 – серцево-судинна хірургія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.555.01. Основні результати дисертаційної роботи опубліковані в наукових фахових виданнях і пройшли належну апробацію. Дисертаційна робота Кравченка В.І. «Проблеми хірургічного лікування аневризм дуги аорти» відповідає вимогам «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України №1197 від 17.11. 2021 р.), які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.04 – серцево-судинна хірургія.

Професор кафедри хірургії №2

Львівського національного університету

імені Данила Галицького МОЗ України,

д. мед. н., професор

